

7universum.com
UNIVERSUM:

МЕДИЦИНА И ФАРМАКОЛОГИЯ

ВЫБОР ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ БЕРЕМЕННЫХ С ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ТРОМБОФИЛИЕЙ

Лоскутова Татьяна Александровна

*канд. мед. наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии Государственного
учреждения «Днепропетровская медицинская академия МОЗ Украины»,*

Украина, г. Днепропетровск

E-mail: Loskutovata@gmail.com

SELECTING MANAGEMENT OF PREGNANT WOMEN WITH PRE-ECLAMPSIA ASSOCIATED WITH THROMBOPHILIA

Loskutova Tatyana Alexandrovna

PhD, assistant professor in obstetrics and gynecology department.

State Institution «Dnepropetrovsk Medical Academy of Ministry of Health of Ukraine»,

Ukraine, Dnepropetrovsk

АННОТАЦИЯ

Проведена разработка способа прогнозирования акушерских и перинатальных осложнений у беременных с преэклампсией, ассоциированной с тромбофилией. Расчет вероятности развития осложнений при преэклампсии, ассоциированной с тромбофилией, позволяет выявить беременных группы высокого риска развития осложнений и определить возможный срок продолжения беременности. Родоразрешение показано при вероятности развития осложнений более 0,632 и/или при появлении признаков ухудшения состояния плода или матери, после профилактики респираторного дистресс-синдрома плода.

ABSTRACT

A method of forecasting obstetric and perinatal complications in pregnant women with pre-eclampsia associated with thrombophilia was developed.

The calculation of the probability of complications in pre-eclampsia, associated with thrombophilia, can detect pregnant women with high risk of complications and to determine the possible term of pregnancy prolongation. Delivery is indicated if the risk of complications is over 0,632 and/or when the signs of the aggravation of the fetus or the mother are registered and after the prevention activities of fetus respiratory distress syndrome.

Ключевые слова: преэклампсия, беременность, прогноз, осложнения, тромбофилия, полиморфизм генов, группа риска, акушерская тактика.

Keywords: preeclampsia, pregnancy, prognosis, complications, thrombophilia, gene polymorphism, risk group, obstetrics management.

Несмотря на многочисленные исследования, посвященные тромбофилии и особенностям коагулопатий в акушерской практике, до сих пор нет четких рекомендаций относительно тактики ведения беременных при преэклампсии (ПЭ), ассоциированной с тромбофилией. В отношении беременных с ПЭ тяжелой степени существуют четкие указания о сроке возможного продления беременности, согласно которым подготовка и родоразрешение должны быть выполнены в течение 24 часов с момента установления диагноза. Кроме того, при ПЭ тяжелой степени практически в 100 % случаев диагностируют те или иные осложнения: задержка развития плода (ЗРП), дистресс плода, антенатальная гибель плода, полиорганная недостаточность, поэтому в данном случае вопрос о сроке возможного продления беременности не стоит. Важным является выбор тактики и прогноз развития осложнений при ПЭ легкой, а особенно средней степени тяжести. Известно, что способов лечения ПЭ, кроме родоразрешения, нет, но в ряде случаев существует необходимость пролонгировать беременность на максимально возможный срок с целью обеспечения формирования и созревания органов и систем плода. С другой стороны, в определенных ситуациях пролонгирование беременности может быть опасным как для жизни женщины, так и для жизни плода [3; 4; 8].

В результате ретроспективного когортного исследования состояния здоровья 409 детей, рожденных от матерей с преэклампсией, эклампсией и/или HELLP-синдромом на фоне тромбофилии, было установлено следующее: 10,8 % умерли, средний гестационный возраст на момент родов составлял 31,9 недели, а в 9 месячном возрасте вероятность нормального развития была значительно ниже ($p=0,046$), чем у детей, рожденных от матерей без тромбофилических расстройств [11]. При легкой ПЭ частота таких осложнений, как отслойка плаценты и ЗРП, аналогична показателям беременных с нормальным артериальным давлением. Доказательств того, что выжидательная тактика будет в данной ситуации лучшей для матери и ребенка, недостаточно. Однако, несмотря на отсутствие доказательств, родоразрешение часто рекомендуется из-за непредсказуемости заболевания [3; 10]. Недавние исследования показывают, что при легкой ПЭ показатели материнской и неонатальной заболеваемости минимальны [12], но многие акушеры стимулируют роды у женщин при доношенной беременности и легкой ПЭ. Такая тактика может увеличить необходимость в помощи при вагинальных родах и кесаревом сечении, что создаст дополнительную заболеваемость [6; 7; 9]. С другой стороны, выжидательная тактика может привести к серьезным осложнениям беременности, таким как эклампсия, тяжелая ПЭ, HELLP-синдром, полиорганная недостаточность или неблагоприятные неонатальные результаты. В многоцентровом рандомизированном контролируемом исследовании 720 беременных с ГАГ и ПЭ легкой степени в сроке 36—41 неделя было показано, что активная тактика (родовозбуждение) позволяет предотвратить развитие тяжелых осложнений для матери и плода [5]. Учитывая все вышеперечисленное, целью нашей работы стал поиск маркеров прогнозирования развития гестационных осложнений при ПЭ и разработка тактики ведения беременных с ПЭ, ассоциированной с тромбофилией.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для реализации поставленной цели было обследовано 133 женщины с преэклампсией. Из них у 46 были диагностированы акушерские и/или

перинатальные осложнения — группа 1. Группу сравнения (0) составили 87 беременных с преэклампсией, но без осложнений. В качестве акушерских и перинатальных осложнений гестации у беременных с ПЭ рассматривались: преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты — 4 (8,7±4,15 %), эклампсия — 1 (2,17±2,15 %), HELLP-синдром — 1 (2,17±2,15 %), ЗРП — 23 (50,0±7,34 %), АГП — 6 (13,04±4,97 %), дистресс плода — 21 (45,65±7,34 %). Гипертензивные расстройства при беременности были диагностированы в соответствии с клиническим протоколом МОЗ Украины № 676 [1]. В соответствии с данными этого протокола преэклампсия в зависимости от степени тяжести делится на легкую, или гестационную артериальную гипертензию, преэклампсию средней и тяжелой степени. В группе 1 преэклампсия легкой степени диагностирована у 7 (15,22 %) женщин, что достоверно меньше, чем в группе сравнения — 57 (65,52 %, $p < 0,001$). В группе с акушерскими и/или перинатальными осложнениями преэклампсия средней или тяжелой степени наблюдалась у 39 (84,78 %) женщин, что в 2,46 раза чаще, чем в группе сравнения — 30 (34,48 %, $p < 0,001$).

С целью определения генных полиморфизмов состояния системы гемостаза у всех беременных был произведен забор крови. Уровень Д-димера в плазме крови определяли на основании иммунотурбодиметрического анализа с помощью латекс-теста «Tina-quant a D-Dimer» (Roche Diagnostics, США) на системе Roche/Hitachi Cobas c 6000.

Исследование генетических полиморфизмов проводилось аллельспецифической полимеразной цепной реакцией, с последующей детекцией методом электрофореза в 3 % агарозном геле. Использовался комплект реагентов «SNP-экспресс» производства НПФ «Литех» (Россия) для определения полиморфизмов в геноме человека: 20210 G→A в гене протромбина, 1691 G→A в гене фактора V Leiden, 677 C→T метилентетрагидрофолатредуктазы.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась на персональном компьютере. Для вычислений использовали компьютерные

программы Microsoft Excel 2010 и Graph Pad Prism 5 for Windows, методы аналитической и вариационной статистики. Выдвинутые гипотезы проверялись с использованием статистических критериев, уровень значимости 0,05 [2, с. 419].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате обследования беременных исследуемых групп была построена модель прогноза, которая позволяет определить вероятность развития осложнений гестации при гипертензивных расстройствах у беременных. В качестве прогностических маркеров предложено рассматривать: уровень Д-димера, мутации гена протромбина (20210 G→A), фактора V Leiden (1691 G→A), MTHFR (677 C→T) и срок беременности, при котором появились первые симптомы заболевания. Этот выбор основан на нижеперечисленных фактах.

Маркер — Д-димер. Уровень Д-димера в 1 группе ($1,84 \pm 0,24$ мкг/мл) превышал в 1,74 раза ($p < 0,001$) показатель группы сравнения ($1,06 \pm 0,07$ мкг/мл).

Маркер — мутация гена протромбина (20210 G→A). В группе беременных с ПЭ и осложнениями в сравнении с группой без осложнений ($p < 0,05$) частота носителей нормальных гомозигот 20210 GG снижена в 1,42 раза (67,39 % против 95,4 %, $p < 0,05$), количество носителей гетерозиготных форм GA увеличено в 4,73 раза (21,74 % против 4,6 %, $p < 0,05$).

Маркер — мутация в гене фактора V Leiden (1691 G→A). В группе беременных с ПЭ и осложнениями в сравнении с группой без осложнений ($p < 0,05$) в 1,62 раза снижена частота нормального генотипа GG в гене фактора V Leiden 1691 в 1 группе (56,523 % против 91,95 %), в 5,13 раза повышена частота генотипа GA (41,3 % против 8,05 %).

Маркер — мутация гена MTHFR 677 C→T. В группе беременных с ПЭ и осложнениями в сравнении с группой без осложнений ($p < 0,05$) в 1,5 раза снижена частота нормального генотипа CC (45,65 % против 68,97 %).

Маркер — срок беременности, при котором появились первые симптомы заболевания. Для женщин с осложнениями гестации при преэклампсии характерно более раннее начало заболевания ($29,02 \pm 0,55$ против $34,45 \pm 0,25$ недели, $p < 0,001$).

Прогноз развития осложнений гестации у беременных с ПЭ. При использовании метода максимального правдоподобия, расчёт функции риска развития осложнений у беременных с гипертензивными расстройствами, ассоциированными с тромбофилией, принял следующий вид:

$$y = 14,0 + 0,75x_D + 0,56x_P + 1,28x_L + 0,30x_M - 0,57x_G \quad (1),$$

где: x_D — количество Д-димера;

x_M — значение МТНFR;

x_L — значение V Leiden;

x_P — значение протромбина;

x_G — значение срока гестации, при котором появились первые симптомы заболевания.

Значение x_L равно 1, если ген нормальный, равно 2, если ген гетерозиготный, и равно 3, если ген патологическая гомозигота; аналогично x_P и x_M — принимают значения 1, 2 и 3. Вероятность развития осложнений равна:

$$P(y) = 1 / (1 + \exp\{-y\}) = \\ = 1 / (1 + \exp\{-(14,0 + 0,75x_D + 0,56x_P + 1,28x_L + 0,30x_M - 0,57x_G)\}). \quad (2)$$

График функции $P(y) = 1 / (1 + \exp\{-y\})$ изображен на рис. 1. По оси абсцисс отложены значения y функции риска, по оси ординат — значения вероятностей $P(y)$ развития осложнений.

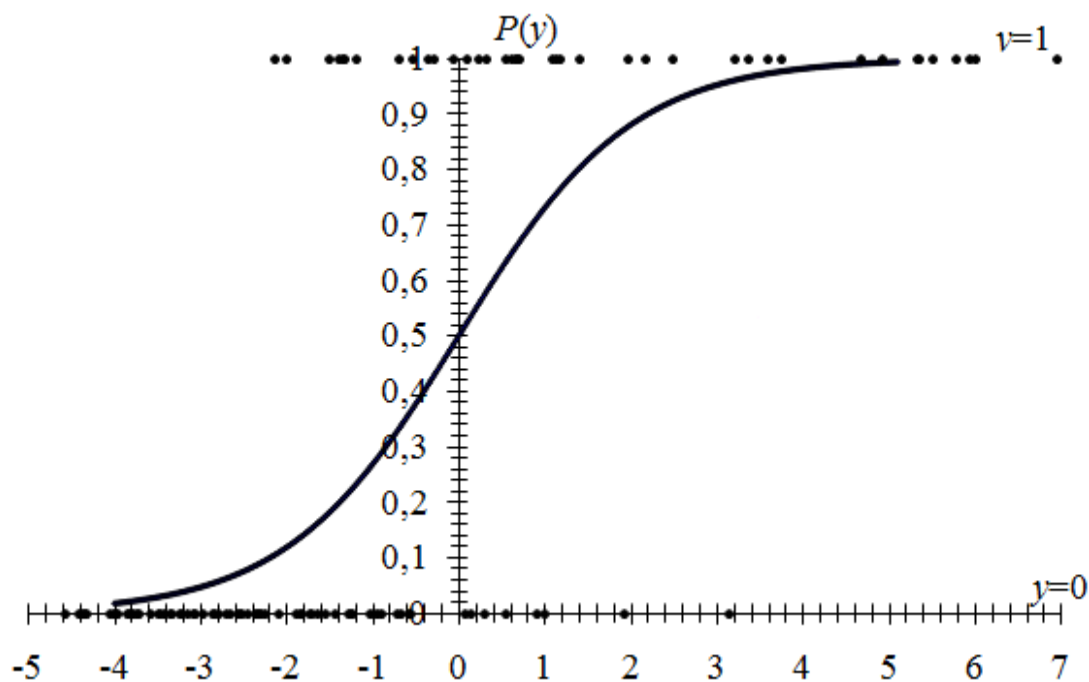


Рисунок 1. График зависимости вероятности $P(y)$ развития акушерских и/или перинатальных осложнений от значения y функции риска (• — значения функции риска: на оси $y=0$ для беременных из группы 0, на оси $y=1$ для беременных из группы 1).

По зависимости (2) вероятности $P(y)$ развития гипертензивных нарушений от значения y функции риска можно оценить различные частотные характеристики, связанные с риском развития осложнений у беременных с ПЭ. В частности, можно определить значение y функции риска, превышение которого у беременной с вероятностью большей P относит ее в группу высокого риска развития гипертензивных нарушений. Например, для P равных 0,75; 0,80; 0,90 имеем соответственно $P(1,099)=0,75$; $P(1,386)=0,80$; $P(2,197)=0,90$. Если у беременной значение функции риска оказалось равным 1,099 (или больше), то с вероятностью не меньшей 0,75 она окажется в группе высокого риска развития осложнений (в среднем на 100 беременных со значением функции риска 1,099 (или больше) не менее чем у 75 будут осложнения).

Анализ полученных нами данных свидетельствует о том, что при значении $P(0,540)=0,632$ число беременных с фактическим и прогнозируемым

количеством осложнений резко повышается, а число лиц без осложнений резко падает. Поэтому значение $P(0,540)=0,632$ было принято как критическое, при превышении которого беременную следует относить к группе высокого риска развития осложнений. Позитивная прогностическая значимость предложенной модели составляет 87,5 % (ДИ 95 % 71,0—96,0 %), отрицательная — 82,0 % (ДИ 95 % 73,0—89,0 %). Относительный риск развития осложнений гестации при значении функции риска более 0,54 увеличен в 4,9 раза (ДИ 95 % 3,16—7,62 %).

Предлагаемый нами прогноз развития осложнений гестации при преэклампсии был апробирован на группе с преэклампсией легкой и средней степени тяжести — 116 беременных. Проведенный анализ позволил установить, что беременных со значением $P(y)<0,632$ было 93 человека, из которых у 12 были диагностированы акушерские и/или перинатальные осложнения. Средний срок пролонгации беременности в этой группе составил $11,08\pm 0,66$ дня. В группе со значением $P(y)\geq 0,632$ из 23 беременных у 19 определены осложнения гестации ($p<0,05$), а средний срок пролонгации беременности был $5,0\pm 0,64$ дня ($p<0,05$). Из чего следует, что беременные с преэклампсией могут быть разделены на две группы: первая это беременные с ПЭ, состояние которых позволяет пролонгировать беременность на срок от 5 дней и более, и беременные, состояние которых позволяет пролонгировать беременность на срок менее 5 дней. Родоразрешение во второй группе до указанного срока определяется в связи с ухудшением состояния матери или плода. Таким образом, расчет вероятности развития акушерских и/или перинатальных осложнений можно использовать для определения тактики ведения беременных с ПЭ, что позволяет сделать вывод о необходимости родоразрешения до появления признаков ухудшения или о возможности пролонгирования беременности без опасности для жизни женщины и плода. При этом если $P(y)<0,632$, беременность возможно пролонгировать на срок от 5 дней и более. Родоразрешение показано при $P(y)\geq 0,632$ и/или при появлении признаков ухудшения состояния плода или матери и после

осуществления профилактики респираторного дистресс-синдрома плода. В случае если $P(y) < 0,632$, беременность пролонгируют, осуществляя при этом стандартную терапию, направленную на комплексное лечение преэклампсии, под контролем клиничко-лабораторных показателей, общего состояния беременной, функционального состояния плода. Ухудшение состояния плода определяют по данным доплерометрии маточно-плодового кровотока, кардиомониторного наблюдения, биофизического профиля плода.

Таким образом, прогнозирование развития акушерских и перинатальных осложнений у беременных с гипертензивными расстройствами, которое основано на определении уровня Д-димера, мутации генов протромбина 20210 G→A, фактора V Leiden 1691 G→A, метилентетрагидрофолатредуктазы 677 C → T, анамнеза заболевания, дает возможность оценить вероятность развития осложнений, учитывает совокупный вклад факторов на развитие осложнений гестации и обладает высокими прогностическими свойствами: положительная прогностическая ценность 87,5 % (ДИ 95 % 71,0—96,0 %), отрицательная прогностическая ценность — 82,0 % (ДИ 95 % 73,0—89,0 %). Полученные результаты позволяют выявить беременных с гипертензивными расстройствами, которые формируют группу риска развития акушерских и/или перинатальных осложнений с целью пересмотра тактики ведения и наблюдения при ПЭ, «прицельной» диагностики состояния плода, дают возможность определить срок возможного продолжения беременности, провести коррекцию медикаментозного лечения.

Список литературы:

1. Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги: Наказ від 31.12.2004 р. / Міністерство охорони здоров'я України. — К., 2004. — № 676.
2. Турчин В.Н. Теория вероятностей и математическая статистика. Основные понятия, примеры и задачи. / В.Н. Турчин. — Дн-ск, ИМА-ПРЕСС, 2012. — 576 с.

3. Aggressive or expectant management for patients with severe pre-eclampsia between 28—34 weeks gestation: A randomized controlled trial. / H. Odendaal, R. Pattinson, R. Bam [et al.] // *Obstet. Gynecol.* — 1990 — Vol. 76 — P. 1070—1075.
4. Aggressive versus expectant management of severe pre-eclampsia at 28 to 32 weeks gestation: a randomised controlled trial / B.Sibai, B. Mercer, E. Schiff [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* — 1994 — Vol. 171 — P. 818—822.
5. Induction of labour versus expectant monitoring in women with pregnancy induced hypertension or mild preeclampsia at term: the HYPITAT trial / C.M. Koopmans, D. Bijlenga³, J.G. Aarnoudse [et al.] // *BMC Pregnancy and childbirth* / [Электронный ресурс] — Режим доступа: <http://www.biomedcentral.com/1471-2393/7/14> (дата обращения 7.11.2013).
6. Intervention rates after elective induction of labor compared with a spontaneous onset; a matched cohort study. / N. Van Gemund, A. Hardeman, S.A. Scherjon [et al.] // *Gynecol. Obstet. Invest.* — 2003 — Vol. 56 — P. 133—138.
7. Maslow A.S. Elective induction of labor as a risk factor for cesarean delivery among low-risk women at term / A.S. Maslow, A.L. Sweeny // *Obstet Gynecol.* — 2000 — Vol. 95 — P. 917—922.
8. Maternal and perinatal outcome after expectant management of the HELLP syndrome compared with pre-eclampsia without HELLP syndrome / M.G. Pampus, H. Wolf, S.M. Westenberg [et al.]// *Eur. J. Obstet. Gynaecol. Reprod. Biol.* — 1998 — Vol. 76 — P. 31—36.
9. Outcome after elective labor induction in nulliparous women: a matched control study / H. Cammu, G. Martens, G. Ruysinck [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* — 2002 — Vol. 186 — P. 240—244.
10. Redman C.W. Management of pre-eclampsia / C.W. Redman, J.M. Roberts // *Lancet* — 1993 — Vol. 341 — P. 1451—1454.

11. Short- and long-term outcome of infants born after maternal (pre)-eclampsia, HELLP syndrome and thrombophilia: a retrospective, cohort study. / J.M. Boomsma, R.A. Van Lingen, J. Van Eyck [et al.] // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. — 2010. — Vol. 153, № 1. — P. 47—51.
12. Sibai B.M. Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. / B.M. Sibai // Obstet Gynecol. — 2003 — Vol. 102. — P. 181—192.
13. What we have learned about preeclampsia. / B.M. Sibai, S. Caritis, J. Hauth / Semin Perinatol. — 2003 — Vol. 27 — P. 239—246.